



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/15, 31/445, 31/454, 31/5375, 31/496, A61P 11/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/37068 (43) Date de publication internationale: 29 juin 2000 (29.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/03122 (22) Date de dépôt international: 14 décembre 1999 (14.12.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/16295 22 décembre 1998 (22.12.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): CATTELIN, Françoise [FR/FR]; 41, rue Singer, F-75016 Paris (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthélabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>
(54) Title: USE OF A 5HT _{2A} AND 5HT _{2A/C} RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES FOR TREATING SNORING AND HIGH RESISTANCE SYNDROME OF UPPER ANATOMICAL AIRWAYS (54) Titre: UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS 5HT _{2A} , ET 5HT _{2A/C} POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DES RONFLEMENTS ET DU SYNDROME DE HAUTE RESISTANCE DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES (57) Abstract <p>The invention concerns the use of a 5HT_{2A} or 5HT_{2A-2C} receptor antagonist, in particular 1-(2-fluorophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-prop-2-ene-1-one-0-2-dimethylaminoethyl)-oxime and its pharmaceutically acceptable salts for preparing medicines useful for treating snoring and high resistance syndrome or resistance syndrome of anatomical airways.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} OU 5HT_{2A-2C}, notamment le 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-0-2-diméthylaminoéthyl)-oxime et ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

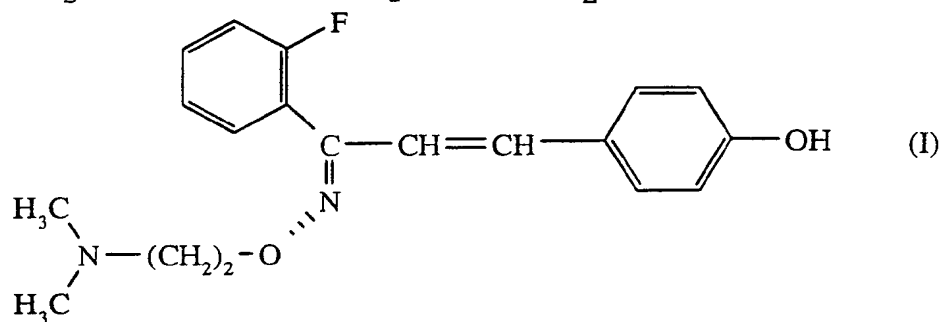
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS 5HT_{2A}, ET 5HT_{2A/C} POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DES RONFLEMENTS ET DU SYNDROME DE HAUTE RESISTANCE DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation des antagonistes de différents récepteurs de la sérotonine, à savoir les antagonistes des récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2A-2C} de la sérotonine, de préférence des antagonistes qui sont spécifiques desdits récepteurs. Parmi ces antagonistes spécifiques des récepteurs 5HT_{2A} et 5HT_{2A-2C}, on distingue plusieurs composés ou familles de composés.

Le 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-2-diméthylamino éthyl)-oxime de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sont décrits dans le brevet européen 0 373 998 B1 comme des antagonistes des récepteurs 5HT₂ :



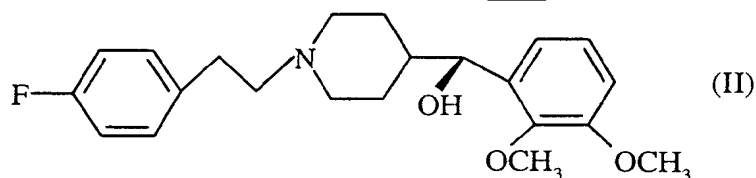
20

Plus particulièrement, l'hémifumarate de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime, connu sous le nom de code SR 46349B et ci-après dénommé composé A, a été étudié pour ses propriétés biochimiques et pharmacologiques. Le composé A est un antagoniste spécifique du récepteur 5HT_{2A}, à savoir qu'il n'a pas d'affinité pour les récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1B} et 5HT_{1D} et une affinité modérée pour le récepteur 5HT_{2C} ; dans les études sur les tissus isolés, l'absence d'activité du composé A sur le fundus stomachal du rat indique une spécificité

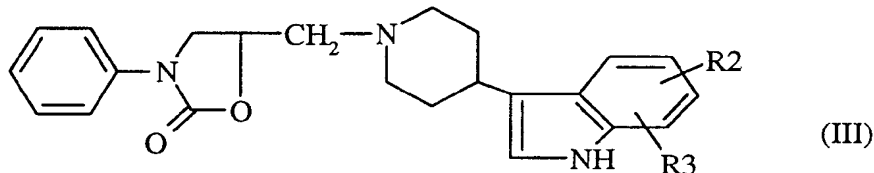
30

5HT_{2A} versus 5HT_{2B} (M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 262, 2, 759-768). Chez le rongeur, on a montré que ce composé se lie de façon majoritaire aux régions du cerveau contenant le récepteur 5HT₂ (M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1993, 54, 119-127).

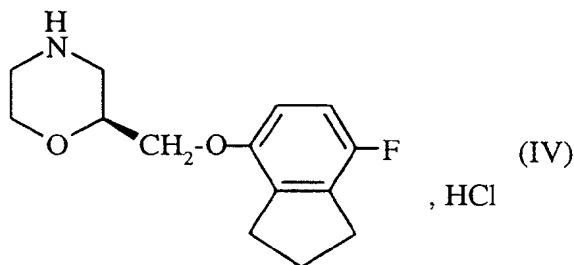
Le (+)-(R)- α -(2,3-diméthoxyphényl)-(1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-4-pipéridin-4-yl) méthanol de formule (II) dont le nom de code est MDL 100907 est connu pour être un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1996, 277, 968-981).



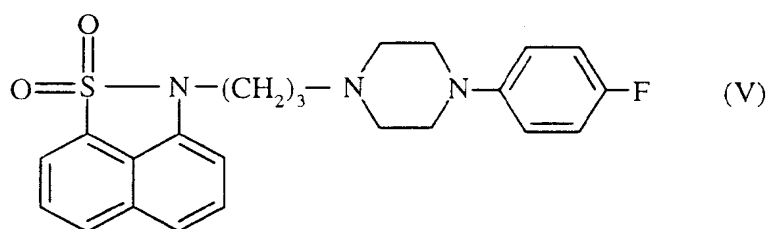
La demande de brevet internationale WO 98/38189 décrit des dérivés d'oxazolidine de formule (III) ayant des propriétés antagonistes des récepteurs 5HT_{2A}:



Le chlorhydrate de (S)-2-[[[7-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy]méthyl] morpholine dont le nom de code est YM 992 est un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} décrit par Takeuchi H. et al. dans Eur. J. Pharmacol. 1997, 329, 27-35.



La fananserine de formule :



est également un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} décrit par Doble A. et al. dans Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 27-36.

5 Des études sur le sommeil ont montré que certains antagonistes des récepteurs 5HT₂ comme la ritansérine, l'amoxapine, et ICI 169 369, modifient l'architecture du sommeil et régulent ou augmentent le temps de sommeil lent (G. Loas, L'encéphale, 1991, XVII, 423-425).

10 Les mécanismes centraux par lesquels la sérotonine module l'activité respiratoire ont été étudiés et l'on a trouvé que parmi les différentes familles de récepteurs, seuls les récepteurs 5HT₁ et les récepteurs 5HT₂ affectent le contrôle nerveux des muscles respiratoires (R. Monteau et al., Eur. J. Pharmacol., 1994, 259, 71-74).

15 Dans le même article, ces auteurs étudient *in-vitro* sur des préparations de tissus de rats nouveau-nés, à l'aide du composé A, quels sous-types de récepteurs interviennent dans la modulation de l'activité respiratoire. Ils observent que le prétraitement par le composé A empêche ou réduit de façon significative l'activité tonique cervicale induite par la 5-hydroxytryptamine et attribuée à l'activation des récepteurs spinaux 5HT₂ ; de même, il inhibe l'effet dépresseur de la 5-hydroxytryptamine sur l'activité du nerf hypoglosse. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que le composé A pourrait être utilisé pour l'étude *in-vivo* des mécanismes responsables de l'apnée obstructive.

25 L'utilisation du L-tryptophane, un précurseur de la sérotonine, dans les troubles respiratoires du sommeil

a été étudiée chez l'homme (H.S. Schmidt, Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1983, 19, 625-629) ainsi que celle de la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Hanzel D.A., Chest, 1991, 100, 416-421).

La demande de brevet européenne EP 449 561 A indique l'utilisation de la (R)-fluoxétine, pour traiter différentes affections dont les apnées du sommeil.

Un article de M. Yoshioka et al. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 260 (2), 917-924 concerne la caractérisation pharmacologique de l'apnée induite par la 5-HT chez le rat ; il rapporte que des antagonistes du récepteur 5HT₂ tels que la kétansérine et le méthysergide, inhibent l'apnée et l'augmentation de résistance pulmonaire induites par la 5-HT, et montre qu'un agoniste 5HT₂ inhibe la respiration de manière identique à la 5-HT. Cet article suggère que l'apnée induite par la 5-HT est en partie médiée par le système vagal.

S.C. Veasey et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 776-786) étudient les effets de deux antagonistes de la sérotonine sur un modèle animal (le bouledogue anglais) des troubles respiratoires du sommeil survenant pendant le sommeil à mouvements oculaires rapides (en anglais : REM : Rapid eye movement). Ils concluent que la ritansérine et le méthysergide qui antagonisent notamment les récepteurs 5HT₂ , administrés de façon systémique, conduisent à une diminution marquée de l'activité du muscle dilatateur des voies respiratoires supérieures et à une faible diminution de l'activité du diaphragme, ces diminutions coïncidant avec les désaturations en oxyhémoglobine. Les auteurs suggèrent que la sérotonine pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de l'activité dilatatrice des voies respiratoires supérieures au cours du sommeil à mouvements oculaires rapides.

D. Rose et al. (Fundam. Clin. Pharmacol., 1996, 10 (1), 80) rapportent les résultats d'études réalisées in-vivo sur des animaux nouveau-nés décérébrés (rats et chats). Chez le chat, ils observent que l'administration de fortes doses de 5-hydroxytryptamine induit des apnées centrales prolongées liées à des périodes d'expiration active. Chez le rat, ils n'observent aucune apnée après administration de 5-hydroxytryptamine, ce qui est en contradiction avec les résultats observés in-vitro chez le rat nouveau-né.

Les différences interespèces observées, sur les mécanismes respiratoires ainsi que les différences entre les résultats des études in-vivo et in-vitro chez le rat ne donnent aucune indication à l'homme de l'art sur l'effet éventuel des antagonistes spécifiques des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C} sur les troubles respiratoires liés au sommeil chez l'homme.

De façon inattendue, on a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C} notamment les composés de formule (I) en particulier le composé A, et le composé de formule (II) sont efficaces dans le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures.

Ainsi la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}, notamment un composé de formule (I) et le composé de formule (II), pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures.

La présente invention est également relative à une composition pharmaceutique pour le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures comprenant un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}.

De plus, l'invention concerne une méthode de traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou

de résistance des voies aériennes supérieures comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}.

5 Le syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures (en anglais upper airway resistance syndrome : UARS) a été décrit par C. Guilleminault et al., dans Chest, 1993, 104 (3), 781-787. Il consiste en des éveils répétés visibles sur l'électroencéphalogramme et s'accompagnant d'une
10 augmentation de l'effort respiratoire, indiquée par une pression oesophagienne négative.

Les conséquences cliniques du syndrome de résistance de voies aériennes supérieures peuvent inclure :

15 i) une somnolence excessive pendant la journée et secondairement des pertes de productivité, voire des risques d'accidents ;

ii) une fatigue chronique, une irritabilité, une nycturie, des céphalées matinales, des troubles de la mémoire et/ou de la personnalité ;

20 une augmentation de la susceptibilité aux complications cardiovasculaires telles que l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle systémique, les arythmies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde.

25 On a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}, préférentiellement les antagonistes spécifiques desdits récepteurs, notamment le composé de formule (I), en particulier le composé A et le composé de formule (II) sont actifs chez l'homme
30 dans le traitement des troubles du sommeil cités ci-dessus.

Chez des sujets sains jeunes (18 à 35 ans), on a observé que l'administration du composé A induit un doublement de la durée des stades 3 et 4 du sommeil
35 lent dès la dose de 1 mg ; les stades 1 et 2 du sommeil lent étant légèrement diminués et le sommeil paradoxal n'étant pas modifié.

L'effet du composé A est déterminé au cours d'une étude clinique réalisée en double aveugle versus placebo à laquelle participent des patients présentant un syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures caractérisé par la présence d'efforts respiratoires avec éveils ou micro-éveils répétés et des symptômes cliniques tels que somnolence diurne et/ou hypertension et/ou fatigue et/ou céphalée matinale et/ou nycturie etc...

Une gélule contenant une dose active du composé A, par exemple 5 mg, est administrée chaque jour avec le repas du soir. On observe une diminution nette des efforts respiratoires et du nombre d'éveils ou micro-éveils ainsi qu'une diminution des symptômes cliniques.

Le composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés selon la description donnée dans le brevet européen 0 373 998 B1.

Le composé de formule (II) est préparé selon la description donnée dans le brevet européen 0 531 410 B.

Les composés de formule (III) est préparé comme décrit dans la demande internationale WO 98/38189.

Le composé de formule (IV) est préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande internationale WO 94/18182.

Le composé de formule (V) est préparé selon le procédé décrit dans la demande européenne EP 350 403.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif seul ou en association avec un autre principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les

granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, transdermique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale et les formes d'administration rectale.

Le dosage journalier du composé selon l'invention est de 0,001 à 1 mg/kg, avantageusement de 0,002 à 0,5 mg/kg, préférentiellement de 0,005 à 0,2 mg/kg, à administrer en une ou plusieurs fois. Les composés sont généralement formulés en unité de dosage contenant de 0,05 à 50 mg, avantageusement de 0,1 à 25 mg, préférentiellement de 0,2 à 10 mg, de principe actif par unité de dosage, à administrer une fois, deux fois ou plusieurs fois en même temps, selon la nécessité. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif micronisé ou non, un agent mouillant et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α

-, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

5 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Selon la présente invention, les formes orales d'administration sont préférées.

10 EXEMPLE 1 : Gélule à 0,1 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

Composé A	0,236 mg
Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	99,014 mg
15 Amidon de maïs modifié	25 mg
Silice colloïdale anhydre	0,11 mg
Stéarate de magnésium	0,64 mg

20 Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 125 mg

EXEMPLE 2 : Gélule à 1 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

Composé A	1,18 mg
25 Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	451,42 mg
Amidon de maïs modifié	114 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	2,9 mg

30 Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à 570 mg

EXEMPLE 3: Gélule à 5 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.

35 Composé A	5,9 mg
Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	446,7 mg
Amidon de maïs modifié	114 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg

	Stéarate de magnésium	2,9 mg
		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à	570 mg
5	EXEMPLE 4: Gélule à 10 mg de (1Z,2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.	
	Composé A	11,8 mg
	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	440,8 mg
10	Amidon de maïs modifié	114 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	2,9 mg
		<hr/>
15	Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à	570 mg
	EXEMPLE 5: Gélule à 20 mg de formule (+)-(R)- α -(2,3-diméthoxyphényl)-(1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-4-pipéridin-4-yl) méthanol.	
20	(+)-(R)- α -(2,3-diméthoxyphényl)-(1-[2-(4-fluoro phényl)éthyl]-4-pipéridin-4-yl) méthanol	20 mg
	Lactose monohydrate extra-fin cristallisé	432,6 mg
	Amidon de maïs modifié	114 mg
	Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
	Stéarate de magnésium	2,9 mg
25		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque de taille 0, terminée à	570 mg

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C} pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour traiter les ronflements.
3. Utilisation selon la revendication 1 pour traiter le syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle l'antagoniste est un antagoniste spécifique.
5. Utilisation selon la revendication 4 du 1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-2-(diméthylaminoéthyl)-oxime ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Utilisation selon la revendication 5 de l'hémifumarate de (1Z, 2E)-1-(2-fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)-prop-2-èn-1-one-O-(2-diméthylaminoéthyl)-oxime.
7. Utilisation selon la revendication 4 de (+)-(R)-α-(2,3-diméthoxyphényl)-(1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-4-pipéridin-4-yl) méthanol.
8. Composition pharmaceutique pour le traitement des ronflements et du syndrome de haute résistance ou de résistance des voies aériennes supérieures comprenant un antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In :ional Application No

PCT/FR 99/03122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/15 A61K31/445 A61K31/454 A61K31/5375 A61K31/496
A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 00119 A (SANOFI SA ;CATTELIN FRANCOISE (FR)) 7 January 1999 (1999-01-07) abstract claims 1-4 examples 1-4	1-6,8
P,X	WO 99 43319 A (RADULOVACKI MIODRAG ;UNIV ILLINOIS (US); CARLEY DAVID W (US)) 2 September 1999 (1999-09-02) page 7, line 15 - line 24 claims 1-4	1-4,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2000

Date of mailing of the international search report

28/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/FR 99/03122

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	VEASEY S C ET AL: "The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE,US,AMERICAN LUNG ASSOCIATION, NEW YORK, NY, vol. 153, no. 2, February 1996 (1996-02), pages 776-786, XP002111045 ISSN: 1073-449X page 785, column 2, paragraph 4 page 783, column 2, paragraph 2 page 783, column 2, paragraph 2 -page 784, column 1, paragraph 2 ---	1-4,8
X	YOSHIOKA M ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE-INDUCED APNEA IN THE RAT" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS,US,AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 260, no. 2, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 917-924, XP002063051 ISSN: 0022-3565 page 917, column 1 -column 2 page 921, column 1, paragraph 2 -column 2, paragraph 1 ---	1-4,8
X	RADULOVACKI: "serotonin 5-HT3 receptor antagonist" SLEEP, vol. 21, no. 2, - 1998 pages 131-136. XP002063050 page 131, column 1 -column 2 ---	1-4,8
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US REDROBE, JOHN P. ET AL: "Clonidine potentiates the effects of 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT2A/2C antagonists and 8-OH-DPAT in the mouse forced swimming test." retrieved from STN XP002135598 abstract & EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (AUG., 1998) VOL. 8, NO. 3, PP. 169-173 , ---	1-4,8
X	WO 91 18602 A (MERRELL DOW PHARMA) 12 December 1991 (1991-12-12) page 21; example D claims 1-14 --- -/--	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In .tional Application No
PCT/FR 99/03122

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 373 998 A (SANOFI SA) 20 June 1990 (1990-06-20) claim 6C examples 11,12 page 3, line 1 - line 50 -----	8
X	WO 98 38189 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); BARTOSZYK GERD (DE); GR) 3 September 1998 (1998-09-03) page 5, paragraph C claims 1,8 -----	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/03122

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims 1-4, 8 of the present application concern a compound defined by reference to a pharmacological activity, namely the antagonist activity of 5HT_{2A} or 5HT_{2A-2C} receptors. The claims cover all the compounds having said characteristic or property, whereas the application provides a support-basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims are so lacking in support and the application is so much lacking in disclosure that it is not possible to carry out a significant search on the whole spectrum covered by the claims. Notwithstanding the reasons stated above, the claims are also lacking in clarity. Indeed, there has been an attempt to define the compound by means of its pharmacological profile. Such lack of clarity likewise is, in the present case, such that it is not possible to carry out any significant search on the whole spectrum covered by the claims. Consequently, the search was only carried out for those parts of the claims whereof the subject matter appeared to be clear, supported and adequately disclosed, namely those parts concerning the compounds structurally identified in the description on pages 1-3, in Claims 5-7, taking into consideration the general concept underlying the present application.

Claims for which search was carried out completely: 5-7.

Claims for which search was incomplete: 1-4, 8.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 99/03122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9900119 A	07-01-1999	FR 2765107 A AU 8024398 A	31-12-1998 19-01-1999
WO 9943319 A	02-09-1999	NONE	
WO 9118602 A	12-12-1991	AT 114467 T AU 652759 B AU 7950991 A CA 2083698 A,C DE 69105501 D DE 69105501 T DK 531410 T EP 0531410 A ES 2067937 T FI 925342 A,B, GR 3015087 T HU 213271 B HU 64745 A JP 2869512 B NO 179250 B US 6004980 A US 5561144 A US 5721249 A US 5700813 A US 5700812 A US 5134149 A US 5874445 A	15-12-1994 08-09-1994 31-12-1991 02-12-1991 12-01-1995 13-04-1995 30-01-1995 17-03-1993 01-04-1995 25-11-1992 31-05-1995 28-04-1997 28-02-1994 10-03-1999 28-05-1996 21-12-1999 01-10-1996 24-02-1998 23-12-1997 23-12-1997 28-07-1992 23-02-1999
EP 0373998 A	20-06-1990	FR 2639942 A AT 92914 T AU 640310 B AU 1218392 A AU 623706 B AU 4568889 A CA 2004350 A,C DE 68908374 T DK 605989 A ES 2059804 T FI 94752 B HK 1001557 A HU 9500484 A IE 63400 B IL 92519 A JP 2262552 A JP 2562503 B KR 156910 B LV 5798 A MX 9203575 A NO 894786 A,B, NZ 231606 A NZ 240166 A PT 92446 A,B US 5166416 A US 5290951 A ZA 8909201 A	08-06-1990 15-08-1993 19-08-1993 28-05-1992 21-05-1992 07-06-1990 02-06-1990 05-01-1994 03-06-1990 16-11-1994 14-07-1995 26-06-1998 28-09-1995 19-04-1995 30-05-1994 25-10-1990 11-12-1996 01-12-1998 20-02-1997 01-07-1992 05-06-1990 25-02-1992 25-02-1992 29-06-1990 24-11-1992 01-03-1994 26-09-1990
WO 9838189 A	03-09-1998	DE 19707628 A AU 6394998 A	27-08-1998 18-09-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/03122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9838189 A		CZ 9902991 A	17-11-1999
		EP 0964863 A	22-12-1999
		NO 994106 A	19-10-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. de Internationale No
PCT/FR 99/03122

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/15 A61K31/445 A61K31/454 A61K31/5375 A61K31/496
A61P11/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie ^a	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 99 00119 A (SANOFI SA ; CATTELIN FRANCOISE (FR)) 7 janvier 1999 (1999-01-07) abrégé revendications 1-4 exemples 1-4	1-6, 8
P, X	WO 99 43319 A (RADULOVACKI MIODRAG ; UNIV ILLINOIS (US); CARLEY DAVID W (US)) 2 septembre 1999 (1999-09-02) page 7, ligne 15 - ligne 24 revendications 1-4	1-4, 8

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

^a Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonzano, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de internationale No
PCT/FR 99/03122

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	<p>VEASEY S C ET AL: "The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE,US,AMERICAN LUNG ASSOCIATION, NEW YORK, NY, vol. 153, no. 2, février 1996 (1996-02), pages 776-786, XP002111045 ISSN: 1073-449X page 785, colonne 2, alinéa 4 page 783, colonne 2, alinéa 2 page 783, colonne 2, alinéa 2 -page 784, colonne 1, alinéa 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4,8
X	<p>YOSHIOKA M ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE-INDUCED APNEA IN THE RAT" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS,US,AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 260, no. 2, 1 janvier 1992 (1992-01-01), pages 917-924, XP002063051 ISSN: 0022-3565 page 917, colonne 1 -colonne 2 page 921, colonne 1, alinéa 2 -colonne 2, alinéa 1</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4,8
X	<p>RADULOVACKI: "serotonin 5-HT3 receptor antagonist" SLEEP, vol. 21, no. 2, - 1998 pages 131-136. XP002063050 page 131, colonne 1 -colonne 2</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4,8
A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US REDROBE, JOHN P. ET AL: "Clonidine potentiates the effects of 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT2A/2C antagonists and 8-OH-DPAT in the mouse forced swimming test." retrieved from STN XP002135598 abrégé & EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (AUG., 1998) VOL. 8, NO. 3, PP. 169-173 ,</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-4,8
X	<p>WO 91 18602 A (MERRELL DOW PHARMA) 12 décembre 1991 (1991-12-12) page 21; exemple D revendications 1-14</p> <p style="text-align: center;">---</p>	8
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Je internationale No

PCT/FR 99/03122

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites. avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
X	EP 0 373 998 A (SANOFI SA) 20 juin 1990 (1990-06-20) revendication 6C exemples 11,12 page 3, ligne 1 - ligne 50 -----	8
X	WO 98 38189 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); BARTOSZYK GERD (DE); GR) 3 septembre 1998 (1998-09-03) page 5, alinéa C revendications 1,8 -----	8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 99/03122

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
VOIR FEUILLE SUPPLEMENTAIRE SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-4,8 présentes ont trait à un composé défini en faisant référence à une propriété pharmacologique, à savoir l'activité d'antagoniste des récepteurs 5HT_{2A} ou 5HT_{2A-2C}.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen de son profil pharmacologique. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés structurellement identifiés dans la description aux pages 1-3, dans les revendications 5-7, en tenant compte de l'idée générale sous-tendant la présente demande.

Revendications cherchées complètement: 5-7.

Revendications cherchées incomplètement: 1-4,8.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D de internationale No

PCT/FR 99/03122

Document brevet cite au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9900119	A	07-01-1999	FR 2765107 A	31-12-1998
			AU 8024398 A	19-01-1999
WO 9943319	A	02-09-1999	AUCUN	
WO 9118602	A	12-12-1991	AT 114467 T	15-12-1994
			AU 652759 B	08-09-1994
			AU 7950991 A	31-12-1991
			CA 2083698 A,C	02-12-1991
			DE 69105501 D	12-01-1995
			DE 69105501 T	13-04-1995
			DK 531410 T	30-01-1995
			EP 0531410 A	17-03-1993
			ES 2067937 T	01-04-1995
			FI 925342 A,B,	25-11-1992
			GR 3015087 T	31-05-1995
			HU 213271 B	28-04-1997
			HU 64745 A	28-02-1994
			JP 2869512 B	10-03-1999
			NO 179250 B	28-05-1996
			US 6004980 A	21-12-1999
			US 5561144 A	01-10-1996
			US 5721249 A	24-02-1998
			US 5700813 A	23-12-1997
			US 5700812 A	23-12-1997
			US 5134149 A	28-07-1992
			US 5874445 A	23-02-1999
EP 0373998	A	20-06-1990	FR 2639942 A	08-06-1990
			AT 92914 T	15-08-1993
			AU 640310 B	19-08-1993
			AU 1218392 A	28-05-1992
			AU 623706 B	21-05-1992
			AU 4568889 A	07-06-1990
			CA 2004350 A,C	02-06-1990
			DE 68908374 T	05-01-1994
			DK 605989 A	03-06-1990
			ES 2059804 T	16-11-1994
			FI 94752 B	14-07-1995
			HK 1001557 A	26-06-1998
			HU 9500484 A	28-09-1995
			IE 63400 B	19-04-1995
			IL 92519 A	30-05-1994
			JP 2262552 A	25-10-1990
			JP 2562503 B	11-12-1996
			KR 156910 B	01-12-1998
			LV 5798 A	20-02-1997
			MX 9203575 A	01-07-1992
			NO 894786 A,B,	05-06-1990
			NZ 231606 A	25-02-1992
			NZ 240166 A	25-02-1992
			PT 92446 A,B	29-06-1990
			US 5166416 A	24-11-1992
			US 5290951 A	01-03-1994
			ZA 8909201 A	26-09-1990
WO 9838189	A	03-09-1998	DE 19707628 A	27-08-1998
			AU 6394998 A	18-09-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D de Internationale No

PCT/FR 99/03122

Document brevet cite au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0 9838189 A		CZ 9902991 A	17-11-1999
		EP 0964863 A	22-12-1999
		NO 994106 A	19-10-1999
<hr/>			